

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.05.030

血浆 hs-CRP 和 Hcy 水平与血管性痴呆患者认知功能的关系

杜双霞¹ 张晓红¹ 祖明立² 王亚男¹ 李娜¹

(1 河北省保定市第二中心医院神经内一科 河北 保定 072750; 2 河北省保定市第二医院消化内科 河北 保定 071051)

摘要 目的:探讨血浆超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和同型半胱氨酸(Hcy)水平与血管性痴呆(VD)患者认知功能的相关性。**方法:**回顾性分析 2011 年 12 月 -2014 年 7 月间我院 100 例脑梗死住院患者的临床资料,按诊断结果,将患者分为 VD 组 55 例和非 VD 组 45 例,另选取同期 50 例健康体检者为对照组。检测并比较 3 组血浆 hs-CRP 和 Hcy 水平,采用简易精神状态速检表(MMSE)对 VD 组进行痴呆程度分类,分析其与血浆 hs-CRP 和 Hcy 的相关性。**结果:**血浆 Hcy 与 hs-CRP 在 3 组间差异有统计学意义($P<0.05$),且 VD 组、非 VD 组均显著高于对照组,VD 组显著高于非 VD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随着痴呆程度的加重,MMSE 评分逐渐降低,血浆 hs-CRP 与 Hcy 水平则逐渐升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。经相关性分析发现,MMSE 评分和血浆 hs-CRP 与 Hcy 水平均呈负相关($r=-0.672, -0.703, P<0.05$)。**结论:**血浆 hs-CRP 与 Hcy 水平与 VD 患者的认知功能负相关,临床加强对两指标的检测对 VD 的诊断及防治有着重要的临床意义。

关键词:超敏 C 反应蛋白;血浆同型半胱氨酸;血管性痴呆;认知功能

中图分类号:R743;R749.13 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)05-916-03

Relationship between the Levels of Plasma Hcy and hs-CRP and Cognitive Function in Patients with Vascular Dementia

DU Shuang-xia¹, ZHANG Xiao-hong¹, ZU Ming-li², WANG Ya-nan¹, LI Na¹

(1 The First Department of Neurology, Baoding Second Central Hospital of Hebei Province, Baoding, Hebei, 072750, China;

2 Department of Gastroenterology, Baoding Second Hospital of Hebei Province, Baoding, Hebei, 071051, China)

ABSTRACT Objective: To study the correlation between the levels of plasma hypersensitive C-reactive protein(hs-CRP) and plasma homocysteine(Hcy) and cognitive function in patients with vascular dementia(VD). **Methods:** The clinical data of 100 cases of hospitalized patients with cerebral infarction were retrospectively analyzed from December 2011 to July 2014, they were divided into VD groups 55 cases, and non-VD groups 45 cases according to diagnostic criteria, selected 50 cases of healthy persons in the same period as the control group. Detected and compared plasma hs-CRP and Hcy levels in three groups, used mini mental state examination (MMSE) to classify the degree in VD group, and analyzed its correlation with plasma Hcy and hs-CRP. **Results:** Plasma Hcy and hs-CRP among 3 groups had significant difference ($P<0.05$), and non-VD and VD group were significantly higher than the control group, VD group was significantly higher than the non-VD group, which were significant differences($P<0.05$). As the degree of dementia increased and the MMSE score decreased and the plasma levels of plasma hs-CRP and Hcy levels were increased gradually, which was statistically significant difference ($P<0.05$). Correlation analysis found that the MMSE score negatively correlated with the plasma Hcy and hs-CRP ($r=-0.672, -0.703, P<0.05$). **Conclusion:** Plasma Hcy and hs-CRP are negatively correlated with cognitive function in patients with VD, detecting these two indexes is important significance for clinical diagnosis, prevention and treatment of VD.

Key words: Hypersensitive C-reactive protein; Homocysteine; Vascular dementia; Cognitive function

Chinese Library Classification(CLC): R743; R749.13 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)05-916-03

前言

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是指由于脑血管病变引起的智力及认知功能障碍为主要临床表现的疾病,是老年痴呆中最常见的类型之一,也是排在阿尔兹海默症(Alzheimer's Disease, AD)之后常见的痴呆类型之一,约占所有痴呆疾病类型的一半左右^[1-3]。随着我国人口老龄化,VD 的发病率也越来越高,因此 VD 也越来越受到人们的关注。根据目前研究结果,

VD 的疾病机理尚未明确,近年来,国内外学者研究发现超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)和同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)水平增高是引起心脑血管疾病的独立危险因素^[4-6],但临床关于两者与 VD 患者认知功能的相关性研究尚少。本文通过回顾性分析我院 VD 患者的临床资料,对 VD 患者的认知功能与血浆 hs-CRP 和 Hcy 水平之间的相关性进行研究,现进行如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

统计 2011 年 12 月 -2014 年 7 月间来我院就诊的 100 例

作者简介:杜双霞(1969-),女,本科,副主任医师,从事脑血管病临床方面的研究, E-mail: dushuangxia2020@sina.com

(收稿日期:2016-07-15 接受日期:2016-08-12)

脑梗死住院患者,对其临床资料进行回顾性分析。所有住院患者通过 CT 或 MRI 检查,并根据患者的临床症状进行确诊。并排除以下相关脑病:外脑栓塞、脑出血、高血压脑病、谵妄、失语、精神病、伴记忆和认知功能缺损的系统性疾病。VD 患者 55 例,其中男 29 例,女 26 例,年龄 49~82 岁,平均(68.34± 4.38)岁,非 VD 患者 45 例,其中男 27 例,女 18 例,年龄 47~83 岁,平均(67.48± 5.12)岁。并选取同年龄段健康的自愿者 50 例作为对照组,男女比例为 1:1;年龄 47~81,平均(65.55± 5.42)岁。我们采用简易精神状态速检表(MMSE)评分对痴呆症患者的认知功能进行评估,并对其是否痴呆进行筛选,不同的文化程度,MMSE 中对痴呆评价标准不同,其中文盲低于 17 分,小学毕业低于 20 分,初中及以上低于 24 分。所有患者的临床诊断标准参考由美国精神病学会制定的第五版《精神疾病诊断与统计手册(DSM-V)》^[7]诊断标准相符合。两组患者在年龄、性别及其他一般资料上比较无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 认知功能评估 采用简易精神状态速检表(MMSE)对 VD 组患者的认知功能进行评价,共包括 30 项评估项目,每项 1 分,总分 30 分。分为三个等级:轻度,21~30 分;中度,11~20 分;重度, ≤ 10 分。

1.2.2 hs-CRP 和 Hcy 标本采集及测定 嘱咐所有患者采血前

3 天禁食高蛋白,所有患者均于清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL,半小时后 5000 rpm,离心 5 min,冷藏 3 h 内,检测血浆 hs-CRP 和 Hcy 水平,血浆 Hcy 测定采用循环酶法,试剂盒购自上海研生实业有限公司,Hs-CRP 测定采用免疫比浊法,试剂盒购自上海荣盛生物药业有限公司。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 进行统计学分析,计量资料数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用方差分析,相关性分析采用 spearman 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VD 组 MMSE 认知评估结果

VD 组 55 例患者 MMSE 得分 3~23 分,平均(13.95± 5.62)分,根据 MMSE 评分结果,轻度痴呆 18 例,中度痴呆 15 例,重度痴呆 22 例。

2.2 三组血浆 hs-CRP 和 Hcy 水平比较

Hcy 与 hs-CRP 在 3 组间差异有统计学意义($P<0.05$),且 VD 组、非 VD 组均显著高于对照组,VD 组显著高于非 VD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 三组血浆 hs-CRP 和 Hcy 水平比较

Table 1 Comparison of levels of plasma hs-CRP and Hcy between the three groups

Groups	N	hs-CRP(mg/L)	Hcy(μ mol/L)
VD groups	54	4.31± 1.12* [#]	19.54± 1.86* [#]
Non VD group	45	3.16± 0.12*	15.72± 2.38*
Control group	50	2.05± 0.15	12.23± 2.51
F value		153.427	182.753
P value		<0.05	<0.05

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$; Compared with non VD group, [#] $P<0.05$.

2.3 痴呆程度与血浆 hs-CRP 及 Hcy 水平的关系

随着痴呆程度的加重,MMSE 评分逐渐降低,血浆 hs-CRP 与 Hcy 水平则逐渐升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

经相关性分析发现,MMSE 评分和血浆 hs-CRP 与 Hcy 水平均呈负相关($r=-0.672$, $P<0.05$; $r=-0.703$, $P<0.05$)。而血浆 hs-CRP 水平与 Hcy 水平之间不具有明显相关性($r=0.15$, $P>0.05$)。

表 2 痴呆程度与血浆 hs-CRP 和 Hcy 水平的关系

Table 2 Relationship between the degree of dementia and plasma levels of hs-CRP and Hcy

Degree of dementia	N	MMSE score (points)	hs-CRP (mg/L)	Hcy(μ mol/L)
Mild dementia	18	22.07± 1.02	2.11± 0.13	13.47± 4.35
Moderate dementia	15	14.95± 0.98*	3.08± 0.20*	17.87± 2.33*
Severe dementia	22	4.04± 1.26* [#]	4.82± 1.26* [#]	22.18± 1.89* [#]
F		189.734	147.378	167.323
P		<0.05	<0.05	<0.05

Note: Compared with mild dementia, * $P<0.05$; compared with moderate dementia, [#] $P<0.05$.

3 讨论

VD 作为多发性梗塞痴呆疾病的一种类型,多发于老年人,之前的研究推测其发病原因可能与糖尿病、高血脂和高血压等病因密切相关,但是其具体病因尚未明确,随着医学科学技术

的发展以及人们对 VD 认识程度的加深,研究结果显示 hs-CRP 和 Hcy 与心脑血管疾病的发生紧密联系,同时可以单独诱发心脑血管疾病^[8,9]。

hs-CRP 是一种急性反应蛋白,主要由炎症因子刺激肝脏细胞和上皮产生,研究发现,hs-CRP 含量越高,心脑血管发生

病变的概率越高,其致病机制主要是通过激活机体的补体系统,产生大量攻击血管的复合物,进而对血管造成损害,加速血栓的形成进程,最终会加快脑血管血栓栓塞的出现^[10,11]。如果患者自身患有缺血性心脑血管疾病,血流供应不足造成的初次损伤和二次损失,会加重患者的炎症反应,从而提高人体血清中 hs-CRP 水平,增加患者的脑梗死面积,造成神经功能障碍^[12,13]。本研究发现,VD 组的血浆 hs-CRP 水平显著高于非 VD 组和对照组,并且随着痴呆程度的加重,hs-CRP 的浓度也是呈现明显的上升趋势,说明血浆 hs-CRP 水平与 VD 的发生、发展密切相关。随着 VD 患者机体急性炎症有所减轻,血清中 hs-CRP 的含量逐渐下降至正常水平。因此我们认为机体血清中 hs-CRP 浓度可以反映动脉粥样硬化斑块炎症的严重程度,可用于评估缺血性脑血管疾病病患神经功能损害程度、治疗效果以及预后。

本研究发现,VD 组的血浆 Hcy 水平显著高于非 VD 组和对照组,并且随着痴呆程度的加重,Hcy 的浓度也是呈现明显的上升趋势,说明血浆 Hcy 水平与 VD 的发生、发展密切相关,与 Wang B 和 Cervellati C^[14,15]的研究结果具有一致性。Hcy 是氨基酸的一种,由蛋氨酸代谢产生。研究表明,随着 Hcy 水平的升高,患者的认知功能下降^[16,17]。而 VD 患者的临床主要症状表现是认知功能发生障碍,这是由于 Hcy 水平升高导致的现象。并且临床结果证实^[18],Hcy 确实存在能够诱导血管性疾病的发生。大量的 Hcy 堆积在血管壁上,导致出现动脉粥样硬化现象,从而对患者的认知功能造成损伤;另外,过量的 Hcy 通过提高氧自由基的产生而促进氧化应激作用,对大脑的神经元细胞造成损伤,并促进其凋亡,同时高水平的 Hcy 还可以对周围神经细胞造成毒性,致使海马神经元死亡,从而损失机体的记忆力和认知功能,最终出现 VD^[19,20]。

综上所述,血浆 hs-CRP 和 Hcy 与 VD 的发生发展及认知功能密切相关,且二者之间不具有明显的相关性,均可作为检测 VD 发生的独立危险信号分子。因此我们可以设想通减弱 Hcy 水平升高和(或)及时监测 Hs-CRP 的水平从而对 VD 进行科学有效的治疗和预防。

参考文献(References)

- [1] Libro R, Giacoppo S, Soundara Rajan T, et al. Natural Phytochemicals in the Treatment and Prevention of Dementia: An Overview [J]. *Molecules*, 2016, 21(4): 518-556
- [2] Altamura C, Scarscia F, Quattrocchi CC, et al. Regional MRI Diffusion, White-Matter Hyperintensities, and Cognitive Function in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia [J]. *J Clin Neurol*, 2016, 12(2): 201-208
- [3] Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(5): 659-685
- [4] Hu SL, Xiong W, Dai ZQ, et al. Cognitive Changes during Prolonged Stay at High Altitude and Its Correlation with C-Reactive Protein[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146290
- [5] An XL, Li CL. Analysis of risk factors for vascular cognitive impairment in patients with cerebral infarction [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 673-677
- [6] Bonetti F, Brombo G, Zuliani G, et al. The relationship between hyperhomocysteinemia and neurodegeneration[J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2016, 6(2): 133-145
- [7] Sawamura J, Morishita S, Ishigooka J. Symmetrical treatment of "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition", for major depressive disorders[J]. *Source Code Biol Med*, 2016, (11): 1
- [8] Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al. Increased Total Homocysteine Levels Predict the Risk of Incident Dementia Independent of Cerebral Small-Vessel Diseases and Vascular Risk Factors [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 49(2): 503-513
- [9] Tu QY, Jin H, Ding BR, et al. Reliability, validity, and optimal cutoff score of the montreal cognitive assessment (changsha version)in ischemic cerebrovascular disease patients of hunan province, china[J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2013, 3(1): 25-36
- [10] Snezhitsky VA, Yatskevich ES, Doroshenko EM, et al. Homocysteine as a Prognostic Marker of Atrial Remodeling and Clinical Picture in Patients with Paroxysmal and Persistent Forms of Atrial Fibrillation [J]. *Klin Med(Mosk)*, 2016, 94(1): 16-22
- [11] Van Kooten J, Binnekade TT, Van der Wouden JC, et al. A Review of Pain Prevalence in Alzheimer's, Vascular, Frontotemporal and Lewy Body Dementias [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2016, 41(3-4): 220-232
- [12] Mohammadzadeh M, Nasrfard S, Nezafati P, et al. Effects of Radio Frequency and Ultrasound Cavitation Therapy on Serum C-reactive Protein and Pro-oxidant-Antioxidant Levels[J]. *Arch Iran Med*, 2016, 19(5): 348-352
- [13] Wu S, Hsu LA, Teng MS, et al. Interactive effects of C-reactive protein levels on the association between APOE variants and triglyceride levels in a Taiwanese population [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 94
- [14] Wang B, Zhong Y, Yan H, et al. Meta-analysis of plasma homocysteine content and cognitive function in elderly patients with Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12): 5118-5123
- [15] Cervellati C, Romani A, Seripa D, et al. Oxidative balance, homocysteine, and uric acid levels in older patients with Late Onset Alzheimer's Disease or Vascular Dementia[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 337(1-2): 156-161
- [16] Zhang X, Huang WJ, Yu ZG, et al. Relationship Between the Hyper-sensitive c-Reactive Protein (hs-CRP) Level and the Prognosis of Acute Brainstem Infarction [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(1): 107-110
- [17] Kim G, Kim H, Kim KN, et al. Relationship of cognitive function with B vitamin status, homocysteine, and tissue factor pathway inhibitor in cognitively impaired elderly: a cross-sectional survey [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(3): 853-862
- [18] Zhang W, Zhang X. Correlation between the youth cerebral infarction in different TOAST classifications and high homocysteine [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(1): 39-42
- [19] Sayyah-Melli M, Ghorbanhaghjo A, Alizadeh M, et al. The Effect of High Dose Folic Acid throughout Pregnancy on Homocysteine(Hcy) Concentration and Pre-Eclampsia: A Randomized Clinical Trial[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0154400
- [20] Hainsworth AH, Yeo NE, Weekman EM, et al. Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID)[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(5): 1008-1017